

IMPLANT FOR SURGICAL TREATMENT OF INTERNAL ORGAN DISEASES**Publication number:** RU2143867 (C1)**Publication date:** 2000-01-10**Inventor(s):** DAMBAEV G TS; GJUNTER V EH; ZAGREBIN L V; KHODORENKO V N;
CHERDYNTSEVA N V; SMOLJANINOV E S; JASENCHUK JU F; KOKOREV O V**Applicant(s):** DAMBAEV GEORGIJ TSYRENOVICH; GJUNTER VIKTOR EHDUARDOVICH;
ZAGREBIN LEONID VALENTINOVICH; KHODORENKO VALENTINA NIKOLAEVN;
SMOLJANINOV EVGENIJ STANISLAVO; CHERDYNTSEVA NADEZHDA
VIKTOROV; JASENCHUK JURIJ FEODOSOVICH; KOKOREV OLEG
VIKTOROVICH**Classification:****- international:** A61F2/02; A61L27/06; A61F2/02; A61L27/00; (IPC1-7): A61F2/02**- European:****Application number:** RU19970119471 19971112**Priority number(s):** RU19970119471 19971112**Abstract of RU 2143867 (C1)**

FIELD: surgery. **SUBSTANCE:** implant is used for substitution of sore organ or its part. Implant contains cellular suspension placed in immunoinsulated reservoir made in the form of continuous vessel of spherical or flattened shape, of porous titanium nickelide with transverse size of pores not exceeding 0.5 mcm. Metabolism of cellular suspension corresponding to sore organ is effected through reservoir pores and immune cells do not penetrate through them because sizes of immune cells exceed those of pores. **EFFECT:** extended service life of implant. 4 cl, 1 ex

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 143 867⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁷ A 61 F 2/02

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97119471/14, 12.11.1997
(24) Дата начала действия патента: 12.11.1997
(46) Дата публикации: 10.01.2000

(56) Ссылки: 1. Immunosuppression, macroencapsulation and ultraviolet-Birradiation as immunoprotection in porcine paracretic islet xenotransplantation-Pharmacol Toxicol, 1995, Jun/ 2. US 4597765 A, 01.07.86. 3. US 5383929 A, 24.01.95. 4. RU 2055544 C1, 10.03.96.

(98) Адрес для переписки:
634034, Томск, ул.19 Гвардейской дивизии,
17, НИИ медицинских материалов

(71) Заявитель:
Дамбаев Георгий Цыренович,
Гюнтер Виктор Эдуардович,
Загребин Леонид Валентинович,
Ходоренко Валентина Николаевна,
Смоянинов Евгений Станиславович

(72) Изобретатель: Дамбаев Г.Ц.,
Гюнтер В.Э., Загребин Л.В., Ходоренко
В.Н., Чердынцева Н.В., Смоянинов
Е.С., Ясенчук Ю.Ф., Кокорев О.В.

(73) Патентообладатель:
Дамбаев Георгий Цыренович,
Гюнтер Виктор Эдуардович,
Загребин Леонид Валентинович,
Ходоренко Валентина Николаевна,
Смоянинов Евгений Станиславович

(71) Заявитель (прод.):
Чердынцева Надежда Викторовна, Ясенчук Юрий Феодосович, Кокорев Олег Викторович

(73) Патентообладатель (прод.):
Чердынцева Надежда Викторовна, Ясенчук Юрий Феодосович, Кокорев Олег Викторович

(54) ИМПЛАНТАТ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

(57) Реферат:

Изобретение используется в хирургии для замещения больного органа или его части. Имплантат содержит клеточную суспензию, помещенную в иммуноизолированное вместилище, выполненное в виде сплошного объема сферической или уплощенной формы из пористого никелида титана с поперечным размером пор, не превышающим 0,5 мкм.

Через поры вместилища осуществляется обмен веществ клеточной суспензии, соответствующей заболевшему органу, и не проникают иммунные клетки, поскольку их размеры превышают размеры пор. Благодаря высокой биомеханической совместимости увеличен срок службы имплантата по сравнению с известными аналогами. 3 з.п. ф-лы.

RU 2 143 867 C1

RU 2 143 867 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 143 867** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 F 2/02**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97119471/14, 12.11.1997
(24) Effective date for property rights: 12.11.1997
(46) Date of publication: 10.01.2000
(98) Mail address:
634034, Tomsk, ul.19 Gvardejskoj divizii,
17, NII meditsinskikh materialov

(71) Applicant:
Dambaev Georgij Tsyrenovich,
Gjunter Viktor Ehduardovich,
Zagrebin Leonid Valentinovich,
Khodorenko Valentina Nikolaevna,
Smoljaninov Evgenij Stanislavovich
(72) Inventor: Dambaev G.Ts.,
Gjunter V.Eh., Zagrebin L.V., Khodorenko
V.N., Cherdyntseva N.V., Smoljaninov
E.S., Jasenchuk Ju.F., Kokorev O.V.
(73) Proprietor:
Dambaev Georgij Tsyrenovich,
Gjunter Viktor Ehduardovich,
Zagrebin Leonid Valentinovich,
Khodorenko Valentina Nikolaevna,
Smoljaninov Evgenij Stanislavovich

(71) Applicant (cont.):
Cherdyntseva Nadezhda Viktorovna, Jasenchuk Jurij Feodosovich, Kokorev Oleg Viktorovich
(73) Proprietor (cont.):
Cherdyntseva Nadezhda Viktorovna, Jasenchuk Jurij Feodosovich, Kokorev Oleg Viktorovich

(54) **IMPLANT FOR SURGICAL TREATMENT OF INTERNAL ORGAN DISEASES**

(57) Abstract:
FIELD: surgery. SUBSTANCE: implant is
used for substitution of sore organ or its
part. Implant contains cellular suspension
placed in immunoinsulated reservoir made in
the form of continuous vessel of spherical
or flattened shape, of porous titanium
nickelide with transverse size of pores not

exceeding 0.5 mcm. Metabolism of cellular
suspension corresponding to sore organ is
effected through reservoir pores and immune
cells do not penetrate through them because
sizes of immune cells exceed those of pores.
EFFECT: extended service life of implant. 4
cl, 1 ex

Изобретение относится к медицинской технике.

Одним из методов хирургического лечения внутренних болезней является частичное или полное замещение функций заболевшего органа посредством трансплантации аналогов этого органа. В качестве таких аналогов используют трансплантаты в виде суспензий клеток соответствующих органов, изготовленных по известным технологиям. Разработаны способы и технические средства лечения таких болезней как сахарный диабет, иммунодефицитное состояние, заболевания сердца, печени, поджелудочной железы, костного мозга и др. Основную задачу при разработке и использовании трансплантатов составляет подавление иммунной реакции организма против чужеродных клеток и реакции этих клеток против организма. Одним из известных решений этой задачи является использование фармакологических средств - иммунодепрессантов. Действие их не продолжительное, чем объясняется низкая эффективность лечения, высокая послеоперационная летальность. Недостатками также являются дефицит донорских органов в условиях краткосрочности их действия, высокая стоимость операций.

Более эффективна защита трансплантированных клеток помещением их в иммуноизолированные вместилища различного конструктивного оформления. В общем они представляют собой замкнутый объем (сосуд), ограниченный перфорированными стенками. При размере просвета перфораций порядка 0,3 мкм через такую стенку свободно осуществляется обмен веществ и исключается проникновение иммунных клеток, имеющих большие размеры.

Известны устройства для хирургического лечения заболеваний внутренних органов, содержащие клеточную суспензию и вместилище в виде отдельных полимерных полупроницаемых оболочек каждой клетки. Поры оболочек имеют размер просвета не более 0,3 мкм.

Недостатком устройства является малый срок службы вследствие зарастания пор и инкапсуляции устройства грубой соединительной тканью с последующей биодеградацией.

Известно устройство для хирургического лечения заболеваний внутренних органов (1), содержащее клеточную суспензию, помещенную во вместилище в виде металлического контейнера с перфорированными стенками. Размер перфораций составляет порядка 0,3 мкм. Недостаток этого устройства заключается в малом сроке службы вследствие зарастания отверстий и инкапсуляции устройства грубой соединительной тканью.

Изобретение решает задачу увеличения срока службы имплантата. Технический результат состоит в обеспечении биосовместимости имплантата с окружающими тканями.

Указанный технический результат достигается тем, что в устройстве для хирургического лечения заболеваний внутренних органов, содержащем иммуноизолированное вместилище и помещенную в него клеточную суспензию,

вместилище выполнено из пористого проницаемого никелида титана, сформированного в виде сплошного объема.

Предпочтительна структура пористости с преобладанием пор размером 0,3 - 0,5 мкм. Предпочтительна уплощенная форма вместилища. Предпочтительная сферическая форма вместилища.

По принципу действия предлагаемый имплантат сходен с упомянутыми аналогами. Изготовленную по специальной технологии клеточную суспензию, соответствующую заболевшему органу, помещают во вместилище из пористого никелида титана (пропитывают последний клеточной суспензией) и имплантируют в тело больного. После периода адаптации клетки начинают действовать, замещая частично или полностью функцию заболевшего органа и создавая возможность его лечения. При этом через поры вместилища осуществляется диффузия метаболитов, и не проникают иммунные клетки, поскольку их размеры превышают размеры пор.

Достижимость технического результата обусловлена высокой биомеханической совместимостью никелида титана, вследствие чего выполненные из него устройства не капсулируются, и диффузионная способность вместилища сохраняется длительное время.

Более того, эффективность работы устройства увеличивается со временем, т. к. пористая структура вместилища прорастает сосудами и пассивная диффузия метаболитов дополняется активным синтезом и экскрецией веществ, присущим "родным" органам в естественных условиях.

При наличии пор с размерами просвета, превышающими 0,5 мкм, создается возможность проникновения иммунных клеток, т.е. сокращения срока службы трансплантированных клеток и, следовательно, всего устройства. Поэтому для увеличения срока службы устройства предпочтителен выбор материала с преобладанием пор в указанном интервале 0,3 - 0,5 мкм. Устройство имплантируют в анатомически и физиологически показанные места организма. Удобным местом является брыжейка кишечника - орган листовой геометрии. Поэтому предпочтительна уплощенная форма вместилища.

Во всех прочих случаях наиболее рациональной по соотношению объема и площади поверхности является сферическая форма вместилища.

Достижимость технического результата подтверждена конкретными примерами испытаний предлагаемого изобретения на подопытных животных.

Пример 1. Лечение сахарного диабета.

Испытание устройства проводилось в 1996-97 гг. на мышах серии С 57 BL/6. Использовано устройство, подготовленное и имплантированное по следующей методике:

1. В стерильных условиях производят забор поджелудочной железы у неонатальных поросят после внутрибрюшинного введения оксипутирата натрия 20%, 2 мл (3). Общий желчный проток пережимают у места впадения в 12-перстную кишку, перерезают аорту и нижнюю полую вену. В общий желчный проток вводят раствор Хэнкса с температурой 4°C с содержанием коллагеназы "SERNA" активности 150 ед/мг.

Набухшую поджелудочную железу удаляют и помещают на водяную баню при 37 °С на 40 мин. После переваривания добавляют раствор Хэнкса при 4 °С, энергично встряхивают ткань, фильтруют через сито с отверстиями диаметром 0,6 - 0,8 мкм, трижды отмывают раствором Хэнкса при центрифугировании 100 у, 10 с. Взвесь ткани центрифугируют в 4-х ступенчатом градиенте плотности Фиккола: 1,078, 1,070, 1,060, 1,045. С границы между двумя средними слоями собирают островки Лангенгарса, отмывают от Фиккола с центрифугированием 100 у, 10 с раствором Хэнкса (2 раза) и физиологическим раствором (1 раз). Полученные островки последовательно помещают в 0,02% раствор ЭДТА 15 мин при комнатной температуре, в 0,25% раствор трипсина при 4°С на 15 мин и аккуратно пипетируют до превращения островков Лангенгарса в однородную клеточную суспензию. После отмывания клеток раствором РПМИ с добавлением 10% телячьей сыворотки производят подсчет жизнеспособных клеток с помощью камеры Горяева и трипанового синего. Удовлетворительным считают содержание живых клеток не менее 90%.

2. В объеме вместилища из порницаемо-пористого никелида титана с преимущественным размером пор 0,3 - 0,5 мкм культивируют клеточную культуру после пропитывания объема вместилища клеточной суспензией в течении 48 часов.

Под общим эфирным обезболиванием группе мышей (10 особей) производят лапаротомию и осуществляют свободную трансплантацию устройства в брюшную полость.

Сахарный диабет у мышей вызывают аллоксаном в дозе 15 мг/кг. Для сопоставительного анализа работы предлагаемого устройства в эксперимент введены дополнительно 2 контрольные группы мышей по 10 особей.

Мыши первой контрольной группы получали инсулин по общепринятой методике, второй контрольной группе имплантированы диффузионные камеры (устройство-прототип).

3. Результаты испытаний.

Контроль сахара в крови мышей осуществляется прибором "One Touch" фирмы "Jonson & Jonson". Через 1 год в первой контрольной группе осталось в живых 3 мыши, во второй - 5. В основной группе в живых осталось 8 мышей. Причина смерти во всех случаях - развитие вторичных осложнений (диабетическая ангиопатия, нефропатия). Падеж животных в первой контрольной группе начался через месяц после начала лечения, во второй группе через месяц начались явления отторжения имплантатов и падеж животных через 3 месяца.

В основной группе через 7,5 месяцев погибло 2 мыши от нефропатии. После выведения мышей из эксперимента морфологически и гистологически выявлена тонкая соединительная ткань на поверхности устройства с просвечивающимися кровеносными сосудами. Обнаружены функционально активные островки Лангенгарса, свидетельствующие о работоспособности устройства.

По аналогичной методике с использованием соответствующих клеточных культур проведены испытания предлагаемого устройства при лечении печеночной недостаточности, иммунодефицитных состояний, при пересадке костного мозга.

Формула изобретения:

1. Имплантат для хирургического лечения заболеваний внутренних органов, содержащий иммуноизолированное вместилище и помещенную в него клеточную суспензию, отличающийся тем, что указанное вместилище выполнено в виде сплошного объема из пористого порницаемого никелида титана.

2. Имплантат по п.1, отличающийся тем, что пористость никелида титана выбрана с преимущественным размером пор 0,3 - 0,5 мкм.

3. Имплантат по пп.1 и 2, отличающийся тем, что форма вместилища выбрана уплощенной.

4. Имплантат по пп.1 и 2, отличающийся тем, что форма вместилища выбрана сферической.